Über Tagesschwankungen der Adrenalinwirkung beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich Alexander-Universität Erlangen

vorgelegt von

Frau Martha Lanwer-de Haan

aus Trier

Tag der mündlichen Prüfung: 21. XII. 1927

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin 1929

Dekan: Herr Geh. Rat Prof. Dr. *Specht.*
Referent: Herr Prof. Dr. *Königer.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus: „Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“
Bd. 64, Heft 3/4.

Über Tagesschwankungen der Adrenalinwirkung beim Menschen.

Obschon die ersten Untersuchungen von *H. Königer* über die Bedeutung der wechselnden *physiologischen Zustände* für die Krankenbehandlung schon etwa 7 Jahre zurückliegen, ist die physiologische Beeinflussung auch der wichtigsten Heilmittelwirkungen noch lange nicht ausreichend erforscht.

Kaum eine andere Substanz ruft im tierischen und menschlichen Organismus so deutliche und vielseitige Wirkungen hervor, wie das *Adrenalin*. So sind denn auch die Wirkungen dieser Substanz bei den verschiedenen pathologischen Zuständen und auch bei experimentell geschaffenen Bedingungen untersucht worden. Eine fast unübersehbare Adrenalinliteratur berichtet von den lehrreichen Ergebnissen all dieser Bemühungen. Wir wissen heute, daß die Adrenalinempfindlichkeit des Menschen großen *individuellen* Schwankungen unterliegt, je nach der besonderen innersekretorischen Konstitution und nach der Anlage des vegetativen Systems des einzelnen Individuums, wie auch nach dem Alter. Wir wissen ferner, daß manche *Krankheitszustände* die Empfindlichkeit für Adrenalin verändern. So ist sie beim Morbus Basedowii erhöht, bei Diabetes, Asthma bronchiale, Ulcus ventriculi und duodeni, sowie beim Morbus Addison herabgesetzt, bei essentieller Hypertonie, Myxödem und funktioneller Neurose, multipler Sklerose usw. wechselnd.

Von vielen Seiten wurde festgestellt, daß die Wirkung des Adrenalins durch *Vorbehandlung* mit gewissen chemischen Mitteln beeinflußt werden kann.

Besonders eindeutig ist in dieser Beziehung der Antagonismus zwischen Adrenalin und *Insulin*. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins wird durch Insulin gehemmt. Auch nach *Casein*injektion sahen *Bertram* und *Bornstein* eine Hemmung der Adrenalinglykämie, während nach längerer Durchführung der Caseinbehandlung eine Erhöhung der Adrenalinempfindlichkeit des Organismus eintritt. Nach *Milch*injektionen sahen *Döllken* und *Rosenberg* eine Steigerung der Adrenalin-

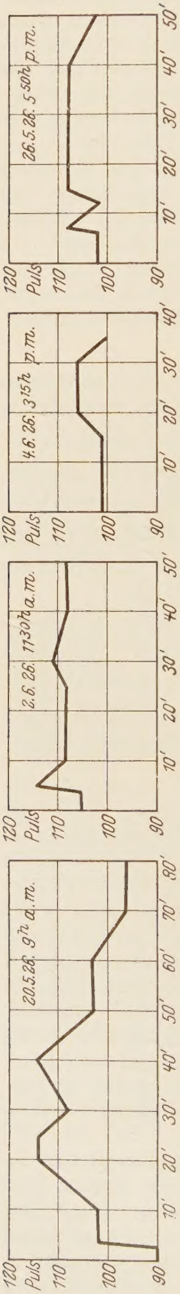
wirkung auf den Blutdruck. *Betty Finkelstein* wies nach *Hypophysenhinterlappen-* und *Schilddrüsenpräparaten* eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit nach, während *Ovoglandol, Testiglandol* und *Hypophysenvorderlappenextrakt* eine Herabsetzung der Adrenalinempfindlichkeit bedingen. Nach *Röntgenbestrahlung* der Schilddrüse können Sympathicotoniker etwa 14 Tage gegen Adrenalin unempfindlich werden *(Szegö). Ultraviolette Strahlen* bewirken eine Abschwächung der hyperglykämischen und Verstärkung der hypoglykämischen Phase nach subcutaner Adrenalinzufuhr. *Csépai* fand, daß *alkalische Blutreaktion* und *Erhöhung des Blutzuckers* die Adrenalinempfindlichkeit erhöhen. Der *Antagonismus* des *Calcium-* und *Kaliumions* macht sich auch auf die Adrenalinwirkung geltend. So wird nach Injektion von *Calciumchlorid* eine vagotone Adrenalinreaktion in eine sympathicotone und umgekehrt nach Injektion von *Kaliumchlorid* eine sympathicotone Adrenalinreaktion in eine vagotone umgewandelt, d. h. das Ca-Ion bedingt eine Erhöhung und das K-Ion eine Herabsetzung der Adrenalinempfindlichkeit (*Kylin, Csépai, Bäumer* u. a.).

Relativ wenig ist bisher der Einfluß der *physiologischen Schwankungen* auf die Adrenalinempfindlichkeit untersucht worden. *Betty Finkelstein* stellte fest, daß Mahlzeiten ohne Unterschied, ob Eiweiß, Fette oder Kohlenhydrate, die Blutdruckkurve nach Adrenalininjektion herabsetzen. *Abderhalden* und *Wertheimer* fanden bei Tieren, daß kohlehydratfrei ernährte Ratten ebenso wie mit „saurer" Nahrung (Hafer und Brot) ernährte Kaninchen mit relativ stärkerer Hyperglykämie auf Adrenalin reagierten als alkalisch (d. h. mit Grünfutter) ernährte Tiere.

Auffallenderweise sind die bekannten *Tagesschwankungen* der Temperatur, des Pulses, des Blutdruckes usw. in den bisherigen Versuchsreihen fast gar nicht berücksichtigt worden. Von diesem Gedanken ausgehend beobachtete ich nun auf Veranlassung von Herrn Prof. *Königer* an 17 verschiedenen Fällen die Adrenalinwirkung *zu verschiedenen Tageszeiten.*

Zur Methodik der Untersuchungen. Viel umstritten ist die Frage, welche Art der Einverleibung des Adrenalins die Versuchswirkung am eindeutigsten gestaltet. So tritt *Csépai* entschieden für die intravenöse Applikation ein. Er unterscheidet zwischen einer wirklichen und einer scheinbaren Adrenalinempfindlichkeit. Erstere ermittelt man nur durch intravenöse, letztere durch subcutane Injektion, da die Resorptionsverhältnisse eine große Rolle spielen. Aus demselben Grunde fordern *O. Platz* u. a. die intravenöse Injektion. *F. O. Heß* tritt wegen der unangenehmen Nebenwirkungen der intravenösen Adrenalininjektion für kleine Gaben ein, während er bei Verfolgung des weißen Blutbildes auch die subcutane Methode empfiehlt. *Kylin* und *Dresel* ziehen die *subcutane* der intravenösen Einverleibung vor, einmal aus rein technischen Gründen: die Reaktion verläuft langsamer und man kann sicherere Messungen vornehmen; andererseits erhält man bei subcutaner Anwendung auch einen Einblick in die Resorptionsverhältnisse und die Ansprechbarkeit des vegetativen Systems.

Ich injizierte *subcutan* 0,5 ccm Adrenalin (1 : 1000 Fahlberg, List & Co.) an vier verschiedenen Tageszeiten und zwar morgens nüchtern, am späten Vormittag, am Nachmittag zur Zeit der Höhe der Verdauung und abends gegen 6 Uhr, dem Zeitpunkt, da Puls, Temperatur und Blutdruck physiologisch am höchsten sind. Die einzelnen Prüfungen wurden am gleichen Kranken an verschiedenen Tagen vorgenommen, meist in Abständen von mehreren Tagen, um Nachwirkungen der vorangegangenen Injektion möglichst auszuschließen. Beobachtet wurden



Kurve 1.

*Stich*reaktion, *Puls, Blutdruck, Blutbild* und *Allgemein*reaktion unter Berücksichtigung der konstitutionellen Eigenart und auch der vorher genommenen Nahrung. Ich verwendete die *subcutane* Injektionsmethode, einmal um hier den Reaktionsablauf im vegetativen System *länger* und *genauer* beobachten zu können, andererseits erhielt ich dadurch die Möglichkeit, auch die Schwankungen der resorptiven Verhältnisse zu berücksichtigen. Puls und Blutdruck wurden in den ersten 5—10 Minuten alle 30 Sekunden, später alle 5 Minuten gemessen und gleichzeitig Stich- und Allgemeinreaktion beobachtet. Leukocytenzählungen wurden immer 5, 20 und 40 Minuten nach der Injektion gemacht.

Versuchsergebnisse.

1. *Tageszeitliche Unterschiede der Adrenalinwirkung auf die Pulszahl.*

Besonders klar tritt der Einfluß der Tageszeit auf die Adrenalinwirkung an der *Pulszahl* hervor. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle zeigt *morgens* und *vormittags* den *größten Ausschlag*. Obwohl die Ausgangslage morgens viel niedriger zu sein pflegt als nachmittags, erreicht die Adrenalininjektion am Morgen doch eine größere absolute Höhe der Pulszahl oder zum mindesten die gleiche Höhe wie nachmittags. So gewinnt man den Eindruck, daß der Ausschlag um so größer ist, je niedriger die Ausgangslage war; aber auch in denjenigen Fällen, in denen die Ausgangslage zu den verschiedenen Tageszeiten gleich hoch getroffen wurde, war doch die Amplitude der Morgenkurve meist größer als zu anderen Tageszeiten. Als Beispiel verweise ich auf Kurve 1 (M.S.).

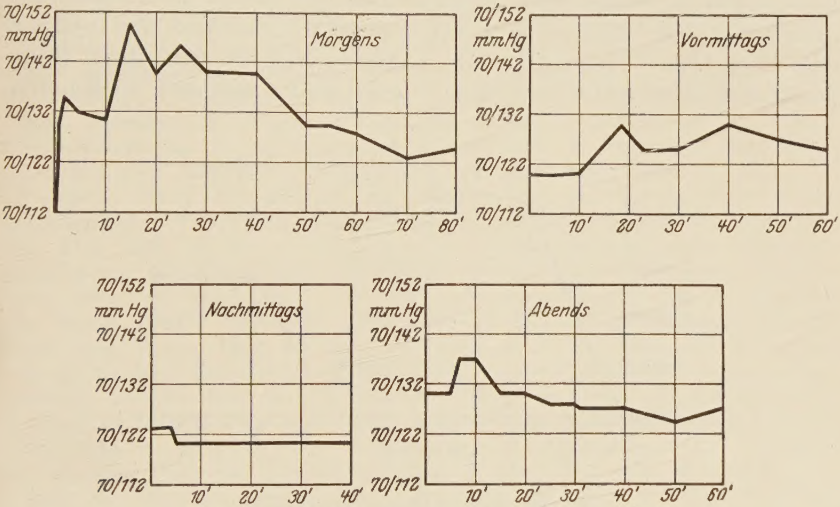
Morgens steigt die Pulszahl nach der Injektion von 90 auf 114; gegen Mittag wird von einer höheren Ausgangslage aus wenigstens flüchtig noch die gleiche Höhe erreicht, aber der Ausschlag ist gering; nachmittags und abends ist die Amplitude noch kleiner, das Niveau liegt tiefer.

Nachmittags und abends verläuft die Pulskurve im allgemeinen ruhiger, sie erreicht aber den Höhepunkt gewöhnlich schneller als vormittags.

2. *Unterschiede der Adrenalinwirkung auf den Blutdruck.*

Ähnlich wie der Puls verhält sich auch der Blutdruck. Vergleicht man die Adrenalinwirkung zu den

verschiedenen Tageszeiten, so findet man in 9 Fällen *morgens* die stärkste Wirkung, in 4 Fällen morgens und abends gleichen Ausschlag, in weiteren 4 Fällen stärkere Abendreaktion. Auch hier scheint eine niedrige Ausgangslage geradezu den Eintritt eines hohen Ausschlags zu begünstigen Als Beispiel Kurve 2 (S.F.).



Kurve 2.

Blutdruck morgens 70/112 mm Hg, nach der Injektion bis auf 70/150 ansteigend. Vormittags Anstieg von 120 auf 130; nachmittags und abends Ausgangslage noch höher, die Amplitude kleiner.

3. *Unterschiede der Stichreaktion.*

Auch die Stichreaktionen erreichten *morgens* in der Mehrzahl der Fälle eine wesentlich stärkere Intensität und Ausdehnung als abends, sie pflegten aber dann ziemlich rasch wieder abzublassen, während sie sich abends schneller entwickelten und langsamer wieder verschwanden.

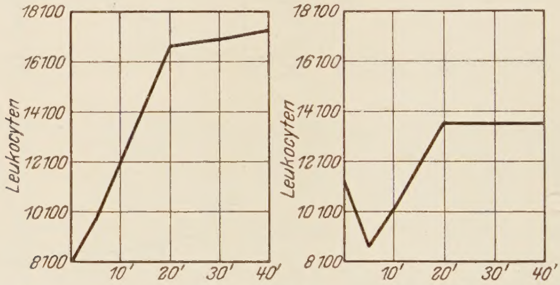
4. *Unterschiede der leukocytären Reaktion.*

Das Verhalten des Blutbildes wurde durch Leukocyten- und Lymphocytenzählungen verfolgt. Die *Leukocytenkurve* erhob sich in 9 von 16 Fällen *morgens* am höchsten über den Ausgangswert. Als Beispiel verweise ich auf Kurve 3 (J.S., Ulcus duodeni).

Morgens erfolgt ein Anstieg der Leukocytenzahl von 8100 auf 17 100, *abends* erreicht die Adrenalininjektion nur einen Anstieg von 10 700 bis auf 12 900.

Nur 5 Fälle zeigen abends die größere Vermehrung der Leukocytenzahl; darunter findet sich auch 1 Fall, in welchem die Leukocytenzahl vor der Injektion abends niedriger war als morgens. Es wiederholt sich also auch hier die Beobachtung: je niedriger die Ausgangslage, um so größer ist gewöhnlich der Ausschlag.

Die *Lymphocyten*vermehrung geht nicht immer der Zunahme der Gesamtzahl der Leukocyten parallel. Der Höhepunkt der Leukocytenzahl tritt zu allen Tageszeiten meist etwa 20 Minuten nach der Injektion ein, selten früher oder später. Die Lymphocyten erreichen ihren Höhepunkt manchmal schon nach 5, in anderen Fällen erst nach 45 Minuten.



Kurve 3.

5. *Die sog. Allgemeinreaktion.*

Auch die Neigung zu Allgemeinreaktion überwog morgens; sie wurde bei der niedrigen Dosis von 0,5 ccm Adrenalin subcutan nur in 12 Fällen beobachtet, in 5 Fällen *nur* morgens, in 5 morgens und auch zu anderen Tageszeiten. In Latenz und Dauer keine Unterschiede.

Zusammenfassung.

An gesunden und kranken Menschen fanden sich deutliche *Tagesschwankungen der Reaktionsweise* gegenüber subcutan zugeführtem *Adrenalin.* Die Adrenalinreaktion tritt zwar *nachmittags* etwas *schneller* ein als vormittags; die *Ausschläge* sind aber in *den Morgenstunden* durchweg bedeutend *stärker* als nachmittags und abends. Die niedrigere Ausgangslage scheint den Eintritt einer relativ starken Reaktion zu begünstigen.

Durch dieses tageszeitliche Verhalten, welches an Puls, Blutdruck, Leukocytenzahl, Stich- und Allgemeinreaktion beobachtet wurde, unterscheidet sich die Empfindlichkeit des Menschen für Adrenalin von der Empfindlichkeit gegenüber allen anderen bisher geprüften chemischen Substanzen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Abderhalden, Emil* und *Ernst Wertheimer:* Studien über den Einfluß der Ernährung auf die Wirkung bestimmter Inkretstoffe. II. u. III. Mitt. Insulin und Adrenalinwirkung bei Verabreichung „saurer" bzw. „basischer" Nahrung. Pflügers Arch. **205**, H. 5/6 (1924). — [2] *Bäumer, H.* und *F. Schäfer:* Die Adrenalinhyperglykämie beim Säugling und ihre Beeinflussung durch Calcium und andere Bedingungen. Z. Kinderheilk. **33**, 34 (1922). — [3] *Bertram, F.* und *A. Bornstein:* Über Umstimmung der Reaktion des Zuckerstoffwechsels auf Adrenalin. Z. exper. Med. **37**, H. 1/2 (1923). — [4] *Csépai, K.* und *J. Hallo* und *St. Weiß:* Über den Einfluß der Blutreaktion und des Blutzuckers auf die wirkliche Adrenalinempfindlichkeit des Menschen. Wien. Arch. inn. Med. **10**, H. 2 (1925). — [5] *Döllken, A.* und *H. Rosenberg:* Experimentelle Beiträge zur parenteralen Proteinkörperwirkung. I. Mitt. *Rosenberg, H.:* Über das Verhalten vegetativer Nerven bei intravenöser Eiweißeinspritzung. Z. exper. Med. **36**, H. 4/6 (1925). — [6] *Dresel, K.:* Der Wert der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve. Z. klin. Med. **101**, 70 (1924). — [7] *Finkelstein, Betty:* Der Einfluß verschiedener endokriner Organextrakte, Ionen und organischer Verbindungen auf die Suprareninempfindlichkeit des Menschen. Med. Klin. **1924**, Nr 35. — [8] *Heß, Otto:* Die Wirkung intraarterieller Adrenalininjektion auf den arteriellen und venösen Blutdruck beim Menschen. Arch. f. exper. Pathol. **91**, 303 (1921). — [9] *Heß, O.:* Zur Adrenalinreaktion beim Menschen. Klin. Wschr. **1923**. — [10] *Königer, H.:* Die Reizbarkeit in der Krankenbehandlung. Dtsch. med. Wschr. **1922**, Nr 50. — [11] *Kylin, Eskil:* Zur Frage der Adrenalinreaktion. IV. Mitt. Intravenöse oder subcutane Adrenalininjektion zu probatorischen Zwecken. Z. exper. Med. **44**, 277 (1924). — [12] *Kylin, E.:* Zur Frage der Adrenalinreaktion. VIII. Mitt. Über die Bedeutung des K-Ions für Adrenalinreaktion. Klin. Wschr. **1925**, Nr 20. — [13] *Kylin, E.:* Zur Frage der Adrenalinreaktion. XI. Mitt. Der klinische Wert der Adrenalinreaktion. Z. klin. Med. **103**, H. 2 (1926). — [14] *Platz, O.:* Die Lebensnerven von *L. R. Müller.* S. 111. — [15] *Platz, O.:* Über die Wirkung des Adrenalins. Z. exper. Med. **30**, 42 (1922). — [16] *Schenk, P.* und *A. Heimann-Trosien:* Die Wirkung des Adrenalins auf den menschlichen Blutdruck bei verschiedener Anwendungsart. Z. exper. Med. **29**, H. 5/6 (1922). — [17] *Szegö, Eugen:* Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit durch Röntgenbehandlung der Thyreoidea. Fortschr. Röntgenstr. **30**, Kongr.-H. 2 (1922).

Lebenslauf.

Ich wurde am 28. Juni 1899 als Tochter des Ingenieurs Wilhelm de Haan und seiner Ehefrau Maria, geb. Nagel in Saarbrücken geboren. Ich besuchte 3 Jahre die Volksschule zu Gerolsstein und absolvierte dann das Lyzeum zu Mühlhausen bei Kempen, 1916 besuchte ich die Untersekunda der Studienanstalt zu Aachen; die übrigen Klassen machte ich am Realgymnasium zu Bonn durch, wo ich im März 1920 das Zeugnis der Reife erwarb. Sommersemester 1920 und Wintersemester 1920/21 studierte ich in Bonn, Sommersemester 1921 in Marburg. Wintersemester 1921 besuchte ich die Universität zu Erlangen, wo ich im August 1922 das Physikum machte. Meine klinischen Semester verbrachte ich ebenfalls in Erlangen und bestand dort, Juni 1925, das medizinische Staatsexamen. Am 15. Juli 1926 erhielt ich meine Approbation. Danach war ich bis zum 7. Dezember Medizinalpraktikantin in der Kinderklinik, später im Ambulatorium der medizinischen Klinik Erlangen. Im Anschluß daran war ich bis September 1927 als Hilfsärztin am medizinischen Ambulatorium tätig. Am 6. Oktober 1927 verehelichte ich mich mit dem praktischen Arzte Friedrich Lanwer in Schlüsselfeld.